

비알코올성 지방간과 대사증후군 및 혈청 카로테노이드와의 관련성

박선균, 이현정¹⁾, 이덕희, 이성국, 천병렬²⁾, 김성애, 이혜성¹⁾, 손효경, 김성희³⁾

경북대학교 의과대학 예방의학교실, 경북대학교 대학원 식품영양학과¹⁾, 경북대학교 건강증진연구소²⁾, 대구 카톨릭대학병원 가정의학과³⁾

Associations of Non Alcoholic Fatty Liver with the Metabolic Syndrome and Serum Carotenoids

Sun-kyun Park, Hyun-jung Lee¹⁾, Duk-hee Lee, Sung-kook Lee, Byung-yeol Chun²⁾, Sung-ae Kim,
Hye-sung Lee¹⁾, Hyo-kyung Son, Sung-Hi Kim³⁾

Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Department of Food Science and Nutrition Graduate School, Kyungpook National University¹⁾, Health Promotion Research Center, Kyungpook National University²⁾, Department of Family Medicine, Daegu Catholic University Hospital³⁾

Objectives : This study was conducted to investigate the associations of non alcoholic fatty liver with metabolic syndrome and the serum carotenoids.

Methods : This study was conducted in a general hospital in South Korea from November, 2004 to August, 2005. The study subjects were 350 sampled persons who were aged from 40 years and older (males: 180, females: 170). They were grouped into the normal, mild and severe groups according to fat accumulation in their livers, as determined by ultrasonography. We analyzed the association between non alcoholic fatty liver and metabolic syndrome by multiple logistic regression analysis and we analyzed the association between non alcoholic fatty liver and the serum carotenoids by a general linear model(ANCOVA).

Results : After adjustment for the effect of potential covariates, the prevalence of metabolic syndrome was associated with fat accumulation in the liver (p trend <0.001). If the odds ratio of normal group is 1.00, then that of the mild group is 2.80 (95% C.I.=1.17-6.71) and that of the severe group is 7.29 (95% C.I.=2.76-19.30). The

prevalence of metabolic alterations fitting the criteria of metabolic syndrome, according to the class of fat accumulation in the liver, was significantly increased, except for criteria of high blood pressure, a large waist circumference and low HDL (high density lipoprotein) cholesterol level (p trend <0.001). The level of serum β -carotene was decreased according to the class of fat accumulation in the liver (p trend=0.036), but the levels of serum α -carotene, lycopene, β -cryptoxanthin and lutein were not decreased.

Conclusions : This study shows that non alcoholic fatty liver was associated with metabolic syndrome and with the serum β -carotene level.

J Prev Med Public Health 2008;41(1):39-44

Key words : Fatty liver, Metabolic syndrome X, Insulin resistance, Carotenoids, Obesity, Oxidative stress

서론

비알코올성 지방간은 유병률이 매우 높으며, 복부 초음파의 보편화로 인해 점점 더 많은 사람들에게서 진단되고 있는 중요한 질환이다. 최근 국외 연구에 의하면 미국 성인 중에서 간효소 수치가 상승된 환자의 80%가 비알코올성 지방간 질환이 있고, 성인 4.5명 중 1명이 비알코올성 지방간 질환을 가지고 있다고 한다 [1,2].

지방간은 간세포 내에 지방질(주로 중성 지방)이 축적되어 간 중량의 5% 이상 차지하는 것으로 정의하는데, 특히 알코올 이외의 원인에 의한 지방간을 비알코올성 지방간이라고 한다 [3,4]. 비알코올성 지방간의 원인으로는 비만, 당뇨, 임신 등이 있으며, 최근 비만, 당뇨, 고지혈증의 유병률이 증가함에 따라 비알코올성 지방간의 유병률도 증가하고 있다 [5]. 이러한 비알코올성 지방간은 의미 있는 음주력이 없

으면서 복부초음파 검사상 간에 지방 축적이나 간비대 소견이 있을 경우 의심할 수 있다 [4]. 비알코올성 지방간 환자는 대부분 증상이 없지만, 원인이 교정되지 않는다면 심각한 합병증이 생길 수 있어 중요성이 커지고 있다.

현재까지 알려진 비알코올성 지방간의 병인은 대사증후군의 핵심 병인과 같은 인슐린 저항성인데, 인슐린 저항성으로 인한 지방분해 장애로 인해 간으로 전달되는 유리지방산이 증가하게 되고 간세포

막의 지질 과산화가 한층 가중되면서 미토콘드리아에서 포화지방산의 베타 산화 반응에 문제가 생겨서 발생하게 된다는 것이다 [6]. 이런 연관성에 근거해서 최근 비알코올성 지방간이 대사증후군과 밀접한 관련성이 있다고 보고되고 있으며 [7,8], 국내에서도 비알코올성 지방간 환자와 대사증후군간의 관련성이 보고된 바 있다 [9,10]. 그러나 이러한 선행연구들은 노인만을 대상으로 하면서 초음파검사로 단순히 간을 정상, 비정상적으로 구분하였거나 [9], 간생검을 통해 비알코올성 지방간염 질환을 가진 환자들을 주 연구대상으로 시행되었을 뿐이며 [10], 40세 이상의 지역사회 인구집단에서 흔하게 볼 수 있는 경미한 지방간에서도 대사증후군과 관련성을 보이는데 대해서는 아직 불분명하다.

한편 비알코올성 지방간 상태에서는 간내 지방산의 대사과정에서 미토콘드리아가 소량의 활성 산소종을 방출하는데, 항산화 물질들이 충분히 존재하면 이 소량의 활성 산소종은 정상적인 대사 과정을 거쳐 간세포에 손상을 주지 않지만, 부족한 경우 산화성 스트레스는 계속 진행하여 더 많은 양의 활성 산소종이 생성되고 지질 과산화, 각종 유해 cytokine 유도, Fas ligand 유도 등의 과정을 통하여 간세포 손상이 일어나 염증세포 침윤, 간세포 괴사, 섬유화 등 알코올성 지방간염의 특징을 보일 수 있다 [11,12]. 그리고 이러한 과정이 더욱 진행되면 간경변, 간세포암종 등의 심각한 합병증이 발생한다. 이를 바탕으로 비알코올성 지방간을 가진 경우 지질과산화 대사산물이 증가한다거나 항산화 비타민치가 감소한다는 국외 연구결과가 있으나 [13], 아직 국내에서 비알코올성 지방간과 산화스트레스 지표간의 관련성을 보고자 시도한 연구는 없었다.

따라서 본 연구는 간에 지방축적 정도에 따른 비알코올성 지방간과 대사증후군의 관련성을 알아보고, 비알코올성 지방간과 산화스트레스 지표로서 혈청 카로테노이드 수준과의 연관성을 알아보고자 시행되었다.

연구 방법

1. 연구 기간 및 연구 대상자

본 연구의 조사대상자는 2004년 11월부터 2005년 8월까지 일개 종합병원 건강검진센터에 건강검진을 받기 위해 내원한 40세 이상 성인으로서 본 연구에 참여하기로 동의한 533명(남자 342명, 여자 191명)이었다. 연구 참여에 동의한 검진자들에게 대해서는 추가 혈액채취 및 설문조사를 시행하였다. 지방간의 원인으로 알코올성 과 비알코올성을 구분하기 위해 하루 알코올섭취량이 30 g 이상인 대상자들은 제외하였고 결측치를 가지는 대상자도 제외하여, 최종적으로 350명(남자 180명, 여자 170명)을 분석하였다. 그 외, 혈청 카로테노이드 상태를 비교할 때는 평소 비타민제를 복용하는 대상자도 제외하여 275명(남자 142명, 여자 133명)을 분석하였다.

2. 조사 방법 및 내용

조사지를 사용하여 일반 특성 및 생활습관에 관해서 조사원들이 직접 설문 조사하였다.

1) 일반 특성 조사

일반 특성으로서 조사 대상자들의 연령과 성별을 조사하고, 인체 계측치를 이용한 영양상태의 평가를 위해서 조사 대상자들의 신장, 체중, 허리둘레, 둔부둘레 등의 기본적인 체위와 혈압을 측정하였다. 그리고 측정된 신장과 체중을 이용해 체질량지수를 구하였고, 생활습관조사는 음주, 흡연, 운동량, 비타민제 복용 정도를 조사하였다.

신장은 발뒤꿈치와 후두부가 닿은 상태에서 정면을 보게 한 후 0.1 cm 단위까지 측정하였으며, 체중은 가벼운 옷만을 걸친 상태에서 표준 계측기로 0.1 kg 단위까지 측정하였다. 허리둘레는 피검자가 양발을 모으고 곧게 선 자세에서 측정자가 피검자의 정면에서 서서 줄자를 피검자의 상체 중 가장 좁은 부위인 허리를 감은 다음 호기 마지막 단계에서 피부가 눌리지 않도록 측정하였고, 엉덩이 둘레는 피검자의 엉덩이의 가장 넓은 부위를 줄자가 수평이 되도록 하여 측정하였다.

음주는 비음주, 과거음주, 현재음주로 분류하였으며, 현재음주의 경우 현재까지 음주기간(1-5년, 6-10년, 11-20년, 21-30년, 31-40년, 41년 이상)과 7종류의 술(막걸리, 정종, 포도주, 소주, 맥주, 양주, 기타)을 지난 1년 동안의 음주 평균횟수(없다, 월 1회, 월 2-3회, 주 1회, 주 2-3회, 주 4-6회, 매일 1회, 매일 2회 이상) 및 한번 음주시 평균총량을 질문하였다. 흡연은 비흡연, 과거흡연, 현재흡연으로 분류하였고, 과거흡연 및 현재흡연의 경우 구체적인 흡연 기간을 물어 총 흡연기간을 계산하였다. 운동량의 경우 비운동, 불규칙운동, 규칙운동으로 분류하였으며, 규칙운동의 경우 일주일간의 운동빈도(주 1-2회, 주 3-4회, 주 5-6회, 거의 매일) 및 1회 운동시 시간을 질문하였다. 비타민제 복용은 종합비타민, 비타민 C, 비타민 E, 베타 카로테인을 지난 1년간 복용한 적이 있는지 물어보았으며, 있을 경우 복용빈도(없음, 주 1-3알, 주 4-6알, 매일 1알, 매일 2알, 매일 3알) 및 총 복용기간을 질문하였다.

2) 영양소 섭취상태 조사

식이 섭취 조사는 유전체역학연구를 위하여 개발한 반정량식품섭취빈도지(SQFFQ; Semiquantitative Food Frequency Questionnaire)를 이용하였다. 식품섭취빈도지는 106개의 음식/식품 항목에 대해서 지난 1년간의 섭취 빈도(거의 안 먹음, 월 1회, 월 2-3회, 주 1-2회, 주 3-4회, 주 5-6회, 일 1회, 일 2회, 일 3회)와 1회 평균 섭취량(기준량보다 적음, 기준량, 기준량보다 많음)으로 구성되어 있다. 1일 평균 영양소 섭취량은 한국인 유전체역학정보 관리 시스템 version 1.0을 이용하여 총 22가지의 영양소에 대하여 계산하였다. 산출된 열량 및 영양소의 섭취량은 40세 이상 한국인 영양섭취기준에 대한 백분율을 구하였다.

3) 혈액의 생화학적 검사

혈액 채취는 8시간 이상의 공복상태에서 조사대상자들에게 시행하였으며, 항응고제를 처리하지 않는 혈액은 즉시 3000 rpm에서 15분간 원심분리 후 혈청을 분리하였다. 혈청의 생화학적 분석은 체혈 당일 시행하였고, 나머지는 -80 °C 냉동고에 보관하였다. 혈청의 총콜레스테롤, 중성지방,

저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤은 Modular Analytics SWA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)로 측정하였다.

혈청 카로테노이드 농도는 HPLC 방법을 수정하여 동시에 측정하였다 [14]. 혈청 300 μl 에 에탄올에 용해시킨 내주 표준 용액 (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ retinol acetate, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ tocopherol acetate, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sudan II)을 각각 100 μl 씩 첨가하고 혼합 후, 800 μl 의 n-hexan(0.005% BHT)을 첨가하였다. 1,500 rpm에서 10분간 원심분리 후 상층액을 질소가스로 건조시켰다. 건조된 지질 추출물은 HPLC 용매에 재용해 후 시린지 필터 (0.45 μm membrane)로 여과하여 20 μl 를 주입하여 분석하였다. 모든 과정은 빛이 차단된 상태에서 진행하였다. HPLC 시스템은 reversed phase 시스템으로 Hewlett Packard 1100 series (autosampler)를 사용했고, column은 Waters symmetry[®] C18(3.9 cm \times 150 mm, 5 μm)을 사용하였다. 이동상으로는 Acetonitrile과 Methanol을 85 : 15의 비율로 사용하였다. Hewlett Packard 1100 series multi-wavelength spectrophotometer detector는 450 nm에 고정하여 분석하였다.

혈청 카로테노이드의 정량을 위해 카로테노이드를 에탄올에 용해시켜 농도별 표준용액을 만들었다. 이 표준용액에 내부 표준물질을 첨가 후 HPLC system으로 측정하여 retention time과 peak 면적을 구하였다. 표준곡선(standard curve)은 표준물질의 농도에서의 peak의 면적을 내부표준물질의 peak 면적에 대한 비율(peak area ratio)로 계산하여 작성하였다.

4) 간초음파 검사

초음파는 Acuson Sequoia 512[®] Ultra-sound System을 이용하였으며, 음영의 증가 정도에 따라 네 군(정상, 경도지방간, 중등지방간, 중증지방간)으로 구분하였고, 진단방사선과 전문의가 판독하였다.

3. 대사증후군의 정의

본 연구에서는 대사증후군을 정의하기 위해 NCEP-ATP III에서 제시하고 있는 대사증후군의 진단기준을 기본으로 하고 WHO West Pacific Region에서 권고하고 있

Table 1. General characteristics of the participated subjects

	Fat accumulation in liver (n=350)			p value*
	Normal (n=146)	Mild (n=122)	Severe (n=82)	
Males/Total (%)	42.5	54.1	63.4	0.008
Age (year)	48.4 \pm 5.8	51.3 \pm 6.2	51.7 \pm 5.5	<0.001
Alcohol (g/day)	4.6 \pm 6.9	5.7 \pm 7.8	5.4 \pm 7.2	0.459
Smoking (pack-year)	5.5 \pm 11.7	10.1 \pm 14.8	15.8 \pm 23.3	<0.001
Exercise (%)				0.624
Never	48.0	49.2	46.3	
Irregular	17.1	22.9	23.2	
Regular	34.9	27.9	30.5	
Diet (kcal/day)	2104.1 \pm 872.0	1828.2 \pm 570.8	2061.3 \pm 839.1	0.034
Carotene intake ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2810.0 \pm 2098.7	2394.9 \pm 1950.9	2851.0 \pm 2370.3	0.290
BMI (kg/m^2)	22.7 \pm 2.2	24.2 \pm 2.1	26.3 \pm 2.8	<0.001
AST (IU/L)	22.0 \pm 13.1	22.6 \pm 8.1	24.8 \pm 8.9	0.158
ALT (IU/L)	20.9 \pm 24.9	22.9 \pm 12.2	29.3 \pm 13.1	0.005
γ -GTP (IU/L)	21.2 \pm 17.1	31.7 \pm 37.7	39.4 \pm 33.2	<0.001

Values are prevalence or mean \pm SD, *Chi-square test or ANOVA

BMI, body mass index, AST, aspartate aminotransferase
ALT, alanine aminotransferase, γ -GTP, γ -glutamyltransferase

는 복부비만 기준을 이용한 수정된 NCEP-ATP III 진단기준을 이용하였다 [15-17].

다음은 본 연구에서 사용한 진단기준이다. 5개 항목 중 3개 항목 이상에 해당되면 대사증후군으로 판정하였다.

① 복부비만:

허리둘레 남자 \geq 90 cm, 여자 \geq 80 cm

② 고혈압:

\geq 130/85 mmHg 또는 고혈압 병력(+)

③ 고중성지방혈증: \geq 150 mg/dL

④ 고혈당:

공복시 혈당 \geq 110 mg/dL

또는 당뇨 병력(+)

⑤ 저HDL콜레스테롤혈증:

남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL

4. 통계적 분석방법

초음파로 경증, 중등증, 중증 지방간군과 정상군으로 분류하였으나, 중증 지방간군이 7명뿐이었으므로 중등증과 중증 지방간군을 합쳐 고도지방간군으로 정의하였다. 즉, 분석은 3그룹(정상군, 경도지방간군, 고도지방간군)으로 시행하였다. 모든 통계분석은 SAS version 9.1을 이용하였으며, 모든 유의성 검정은 $p < 0.05$ 에서 실시하였다. 연구대상자들의 일반적 특성을 분석시에는 카이제곱 검정 또는 분산분석을, 비알코올성 지방간과 대사증후군간의 분석시에는 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하였으며, 비알코올성 지방간과 카로테노이드간의 분석시에는 일반선형모형을

이용한 공분산분석을 시행하였다. 혈청 카로테노이드는 오른쪽으로 치우친 분포를 보이므로 로그변형하여 사용하였다. 혼란변수로 나이(years), 성별(male, female), 음주(g/day), 흡연(pack-year), 운동량(never, irregular, regular), 식이습관(kcal/day), 체질량지수(kg/m^2)를 보정하였으며, 카로테노이드 분석시 추가로 총콜레스테롤(mg/dL)과 카로테인 섭취량($\mu\text{g}/\text{mL}$)을 보정하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

전체 350명(남자 180명, 여자 170명)의 연구대상자 중 204명(58.3%)이 비알코올성 지방간 환자였다. 이중 경도지방간군은 122명, 고도지방간군은 82명이었다. 각 그룹별 남성이 차지하는 비율은 정상군이 42.5%, 경도지방간군은 54.1%, 고도지방간군은 63.4%로 지방축적이 심해질수록 증가하는 양상이었다. 하루 알코올섭취량은 세 군간에 유의한 차이가 없었으며, 흡연은 지방축적이 심해질수록 증가하는 양상이었다. 운동량의 경우는 세 군간에 유의한 차이가 없었고, 식이습관은 세 군간에 유의한 차이가 있었으나 지방축적에 따라 증가 또는 감소 양상은 아니었다. 카로테인 섭취량은 세 군간에 유의한 차이는 없었다. 그 외에 체질량지수, ALT(alanine aminotransferase), γ -GTP(γ -glutamyltransferase)는 간에 지방축적이 심해질수록 유의하게 증가하는 양상이었다 (Table 1).

Table 2. Prevalence and odds ratio of metabolic syndrome according to class of fat accumulation in the liver

	Fat accumulation in liver (n=350)			p trend
	Normal (n=146)	Mild (n=122)	Severe (n=82)	
Prevalence				<0.001
Number (%)	10 (6.8)	24 (19.7)	39 (47.6)	
Odds ratio (95% CI)				
Model I	1.00	3.33 (1.52-7.28)	12.34 (5.68-26.77)	<0.001
Model II	1.00	3.47 (1.53-7.84)	17.08 (7.27-40.12)	<0.001
Model III	1.00	4.00 (1.72-9.31)	18.25 (7.57-43.98)	<0.001
Model IV	1.00	2.80 (1.17-6.71)	7.29 (2.76-19.30)	<0.001

CI, confidence interval
 Model I is not adjusted for any variables, Model II is adjusted for age, sex, Model III is adjusted for age, sex, alcohol, smoking, exercise, diet, Model IV is adjusted for age, sex, alcohol, smoking, exercise, diet, body mass index

Table 3. Odds ratio of metabolic alterations fitting the criteria of metabolic syndrome according to class of fat accumulation in the liver

Criteria of the Metabolic Syndrome	Fat accumulation in liver (n=350)			p trend
	Normal (n=146)	Mild (n=122)	Severe (n=82)	
High pressure	1.00	1.53 (0.85-2.75)	1.88 (0.84-4.21)	0.102
High glucose	1.00	3.03 (0.95-9.64)	12.61 (3.63-43.79)	<0.001
High triglycerides	1.00	3.62 (1.72-7.61)	11.92 (4.92-28.93)	<0.001
Large waist circumference	1.00	1.34 (0.61-2.94)	1.85 (0.63-5.45)	0.261
Low HDL	1.00	1.04 (0.53-2.04)	1.48 (0.59-3.67)	0.443

Values are odds ratio(95% confidence interval)
 Adjusted for age, sex, alcohol, smoking, exercise, diet, body mass index, the other four criteria of metabolic syndrome
 HDL, high density lipoprotein

Table 4. Level of serum carotenoids according to class of fat accumulation in the liver

Serum Carotenoids	Fat accumulation in liver (n=275)			p trend
	Normal (n=118)	Mild (n=89)	Severe (n=68)	
β -carotene* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.3372	0.3042	0.2658	0.036
α -carotene ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	0.0069	0.0064	0.0062	0.165
Lycopene ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	0.0668	0.0641	0.0668	>0.950
β -cryptoxanthin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.3448	0.3416	0.3911	0.396
Lutein ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.2910	0.2528	0.2611	0.293

Values are least square mean
 Adjusted for age, sex, alcohol, smoking, exercise, diet, body mass index, total cholesterol, carotene intake
 *p value <0.05 : contrasting between normal group and severe group

2. 비알코올성 지방간과 대사증후군 간의 관련성

전체 350명 중 73명(20.9%)이 대사증후군 기준을 만족하였다. 간에 지방축적 정도별 대사증후군 유병률을 비교하면 정상군, 경도지방간군, 고도지방간군은 각각 6.8%, 19.7%, 47.6%였으며 간에 지방축적이 심해질수록 대사증후군 유병률이 증가하였다 (p trend <0.001). 간에 지방축적 정도에 따른 대사증후군 유병률의 교차비는 네 가지 모형으로 살펴보았다. 어떤 변수도 보정하지 않았을 때의 교차비는 정상군을 1.00로 볼 때, 경도지방간군은 3.33 (95% C.I.=1.52-7.28), 고도지방간군은 12.34 (95% C.I.=5.68-26.77)로 유의하게 증가하는 양상을 보였으며 (p trend <0.001), 나이와 성별을 보정하였을 경우의 교차비는 정상

군을 1.00로 볼 때, 경도지방간군은 3.47 (95% C.I.=1.53-7.84), 고도지방간군은 17.08 (95% C.I.=7.27-40.12)로 유의하게 증가하는 양상을 보였다 (p trend <0.001). 나이, 성별, 음주, 흡연, 운동량, 식이 습관을 보정하였을 경우의 교차비는 정상군을 1.00로 볼 때, 경도지방간군은 4.00 (95% C.I.=1.72-9.31), 고도지방간군은 18.25 (95% C.I.=7.57-43.98)로 유의하게 증가하는 양상을 보였으며 (p trend <0.001), 체질량지수를 추가로 보정하였을 경우의 교차비는 정상군을 1.00로 볼 때, 경도지방간군은 2.80 (95% C.I.=1.17-6.71), 고도지방간군은 7.29 (95% C.I.=2.76-19.30)로 역시 유의하게 증가하는 양상을 보였다 (p trend <0.001)(Table 2).

3. 비알코올성 지방간과 대사증후군의 각 요인들간의 관련성

대사증후군의 5가지 기준들의 유병률에 간에 지방축적 정도별로 살펴볼 때 고혈압 기준 유병률, 복부비만 기준 유병률과 저HDL콜레스테롤혈증 기준 유병률의 경우는 간의 지방축적 정도에 따라서 크게 차이가 없었지만, 고혈당 기준 유병률과 고중성지방혈증 기준 유병률은 차이가 있었다. 정상군의 교차비를 1.00으로 볼 때, 간에 지방축적이 심해질수록 고혈당 기준은 경도지방간군 3.03 (95% C.I.=0.95-9.64), 고도지방간군 12.61 (95% C.I.=3.63-43.79)이었으며, 고중성지방혈증 기준은 경도지방간군 3.62 (95% C.I.=1.72-7.61), 고도지방간군 11.92 (95% C.I.=4.92-28.93)이었다. 즉, 간에 지방축적이 심해질수록 유의하게 교차비가 증가하는 양상이었다 (p trend <0.01). 그 외 정상군의 교차비를 1.00으로 볼 때, 간에 지방축적이 심해질수록 고혈압 기준은 경도지방간군 1.53 (95% C.I.=0.85-2.75), 고도지방간군 1.88 (95% C.I.=0.84-4.21)이었으며, 복부비만 기준은 경도지방간군 1.34 (95% C.I.=0.61-2.94), 고도지방간군 1.85 (95% C.I.=0.63-5.45)이었고, 저HDL콜레스테롤혈증 기준은 경도지방간군 1.04 (95% C.I.=0.53-2.04), 고도지방간군 1.48 (95% C.I.=0.59-3.67)로 세 기준 다 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

4. 간에 지방축적 정도별 혈청 카로테노이드 수준

혈청 β -carotene의 농도는 정상군에서 0.3372 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 경도지방간군에서 0.3042 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 고도지방간군에서 0.2658 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 유의하게 감소하는 경향이였으며 (p trend = 0.036), 다중비교분석 결과 혈청 β -carotene의 농도는 정상군과 고도지방간군 사이에 유의한 차이가 있었다. 그 외, 혈청 α -carotene 농도는 정상군에서 0.0069 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 경도지방간군에서 0.0064 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 고도지방간군에서 0.0062 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 유의한 차이가 없었으며 (p trend = 0.165), 혈청 lycopene의 농도는 정상군에서 0.0668 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 경도지방간군에서 0.0641 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 고도지방간군에서 0.0668 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 유의한 차이가 없었다 (p trend

>0.950). 혈청 β -cryptoxanthin 농도는 정상군에서 0.3448 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 경도지방간군에서 0.3416 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 고도지방간군에서 0.3911 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 유의한 차이가 없었고 (p trend = 0.396), 혈청 lutein 농도도 정상군에서 0.2910 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 경도지방간군에서 0.2528 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 고도지방간군에서 0.2611 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 유의한 차이가 없었다 (p trend = 0.293)(Table 4).

고찰

본 연구에서는 간의 지방축적 정도가 심해질수록 대사증후군의 유병률이 증가하였는데, 이미 경도지방간군에서 정상군에 비하여 2.8배 정도 대사증후군의 유병률이 높은 것으로 나타났다. 또한, 간에 지방축적 정도에 따른 대사증후군의 각 기준별 유병률에서는 고혈당, 고중성지방혈증은 간에 지방축적이 심해질수록 증가하는 경향이었으며, 전체 대사증후군 유병률과 마찬가지로 각 기준별 유병률에서도 경도지방간군에서 이미 정상군에 비하여 약 3배에서 4배 정도 유병률이 높았다. 그러나 고혈압, 복부비만, 저HDL콜레스테롤혈증은 지방간과 관련성이 없는 것으로 나타났다.

선행연구들은 노인을 대상으로 하면서 초음파검사로 단순히 간에 지방축적 유무만으로 구분하였거나 [9], 임상적으로 문제가 되는 적은 수의 지방간 환자를 대상으로 간생검을 통해 시행되었음에 비하여 [10], 본 연구는 건강검진을 위하여 병원을 방문한 40세 이상의 사람들을 대상으로 초음파검사를 통해 지방축적 정도에 따라 세 군으로 분류하여 연구하였다. 전체 비알코올성 지방간 환자의 59.8%는 본인인 인지하지 못하였던 경미한 지방간 환자들이었으며, 경미한 지방간 환자의 간기능검사는 대부분 정상범위내에 있었다. 그러나 이 정도의 경미한 지방간에서도 이미 대사증후군 유병률의 뚜렷한 증가가 관찰되었다는 점은 지방간과 대사증후군의 병리기전이 밀접한 관련성이 있음을 시사한다.

경미한 정도의 지방축적은 대사증후군의 다섯 기준들 중 고중성지방혈증 기준과

상대적으로 가장 관련성의 정도가 큰 것으로 나타났다. 지방간은 여러 가지 원인에 의해 간 실질 세포 안에 중성지방이 침착되어 생기는 것으로서 형성과정에 관련된 인자에 단일요인이 관계하는지 아니면 복합요인이 관계하는지에 대해 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 중성지방의 합성과 이용 사이에 불균형이 있을 때 발생하는 것으로 알려져 있다 [18]. 이런 이유로 간에 지방축적 정도가 고중성지방혈증 기준과 가장 밀접한 결과가 나왔던 것 같다.

비알코올성 지방간 상태에서는 소량의 활성 산소종이 방출되어 항산화 물질이 부족할 경우 간세포 손상을 유발할 수 있는데, 산화스트레스에 의한 간세포 손상이 진행되면 비알코올성 지방간염 단계로 진행된다 [11]. 인슐린 저항성 및 지방세포 비만은 대사증후군의 주요원인이고, 비만세포도 지방간 상태처럼 신체에 활성 산소종을 생성한다. 이는 adipocytokine의 이상조절을 초래하여 대사증후군을 야기한다는 보고가 있으며 [19], 최근 대사증후군 환자에서 정상인보다 산화스트레스와 관련된 지표인 소변 8-epi-prostaglandin F2가 증가한다는 보고도 있어 [20], 산화스트레스는 대사증후군과도 밀접한 연관성이 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 혈청 내 주요 카로테노이드인 β -carotene, α -carotene, lycopene, β -cryptoxanthin, lutein을 분석하였다. 이러한 혈청 카로테노이드는 흡연, 음식, 약물, 지방세포, 질병 등의 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 본 연구결과 β -carotene 수준이 지방축적 정도가 심해질수록 유의하게 감소하는 경향을 보였으며, 이는 간에 지방축적 정도가 심해질수록 산화적 손상의 영향이 커진다는 것을 추측할 수 있다. 정상군과 경도지방간군 사이에는 β -carotene 수준의 유의한 차이가 없었지만, 고도지방간군이 되면 정상군과 유의한 차이를 보였다. 즉, 경미한 지방간 단계에서는 아직 산화적 손상이 명확하진 않으나, 지방축적 정도가 더 심해지면 간에 산화적 손상 정도가 커진다고 해석할 수 있다.

지금까지 간에 지방축적 정도에 따른 혈청 카로테노이드 수준과의 관련성에 관한

연구는 없었으나, 비슷한 연구로 간에 지방축적으로 인한 손상 정도에 따른 혈청 비타민 A, α -tocopherol, malondialdehyde 수준을 비교한 연구가 있었다. 이 연구에서는 혈청 비타민 A와 malondialdehyde 수준은 비알코올성 지방간군에서 더 높았으며, α -tocopherol 수준은 더 낮은 소견을 보였다 [21]. 이 소견도 비알코올성 지방간 환자에서 정상인보다 더 산화스트레스를 받는다는 주장을 지지하며, 본 연구결과와 일치하는 소견이었다. 앞으로 비알코올성 지방간과 여러 종류의 항산화 물질들과의 관련성에 관한 연구가 더 필요하겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 우선, 본 연구의 결과는 병원 건강검진센터에 건강검진을 받기 위해 내원한 사람들만을 연구 대상으로 하였으므로 일반화할 수 없다는 점이다. 둘째, 지방간을 진단시 간생검하여 확진하는 것이 이상적이나 초음파검사만으로 지방간을 진단하였으므로 그 진단의 정확도가 상대적으로 낮을 수 있다. 그리고 초음파검사는 검사자에 따라서 판독결과가 달라질 수 있는 검사이므로 검사자간 오차가 있을 수 있으나 본 연구에서는 1인의 방사선과 의사가 판독함으로써 검사자간 오차는 큰 문제가 아닐 것으로 추정된다. 셋째, 초음파검사로 비알코올성 지방간염의 단계를 알기 어렵기에, 이 연구에서는 널리 알려진 '비알코올성 지방간질환'이란 용어 대신 '비알코올성 지방간'이란 용어를 사용하였다. 넷째, 초음파검사만으로는 알코올성과 비알코올성 지방간을 정확하게 구분할 수 없다. 이런 구분에 대한 표준화된 기준은 없으며, 한국과 같이 사회적 음주 기호가 많은 경우에는 더욱 감별이 어렵다. 다른 연구들에서는 연구대상자들의 음주력을 이용하여 이를 구분하였는데, 연구마다 기준은 다양하였다 [8-10,12,19,21,22]. 본 연구에서는 전반적으로 알코올과 관련된 건강영향을 고려하여 하루 알코올섭취량이 30 g 이상일 경우를 의미있는 음주력으로 정하였고, 이 대상자들을 연구대상자에서 제외하였다. 하루 알코올섭취량 20 g을 기준으로 할 경우 연구결과는 더욱 강

한 상관관계를 가졌으며, 여자의 경우 하루 알코올섭취량을 10 g까지 낮추어 기준을 정해도 연구 결과에는 큰 차이가 없었다. 마지막으로 본 연구는 여러 산화스트레스 지표 중 혈청 카로테노이드 5종류만을 분석하였다는 점이다.

이 연구결과, 간에 지방축적이 심해질수록 대사증후군이 동반될 위험성은 높아지며 혈청 β -carotene 수준은 낮아지는 것으로 나타났다. 즉, 비알코올성 지방간이 경미하게 있어도 대사증후군의 예방 및 산화스트레스 예방을 위한 생활습관의 개선이 필요하다. 비알코올성 지방간과 관련된 위험 요인으로는 인슐린 저항성, 고중성지방혈증, 비만, 당뇨, 고혈압, 급격한 체중감소, 불균형한 영양섭취, 약물 등이 있는데 [4,23,24], 이들 대부분 요인들은 개인의 생활습관 변화를 통해 조절이 가능하다. 따라서 비알코올성 지방간의 관리 및 예방을 위해서는 다른 만성병들의 관리 및 예방과 마찬가지로 규칙적 운동, 적절한 체중 유지, 식이조절 등의 적극적인 생활습관 교정이 필요하겠다.

참고문헌

- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. *Semin Liver Dis* 2001; 21(1): 17-26.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1649-1657.
- Hoyumpa AM Jr, Greene HL, Dunn GD, Schenker S. Fatty Liver: Biochemical and clinical considerations. *Am J Dig Dis* 1975; 20(12): 1142-1170.
- Isselbacher KJ, Podosky DK. Infiltrative and metabolic disease affecting the liver. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Paterdorf RG, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1991. p. 1352-1355.
- Sung NE. Obesity and dietary habit. *J Korean Med Assoc* 1989; 32(5): 502-506. (Korean)
- Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonal-dehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11(1): 81-128.
- Saibara T, Ono M, Onishi S. NASH and metabolic syndrome. *Nippon Rinsho* 2006; 64(6): 1165-1167.
- Marchesini G, Babini M. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Minerva Cardioangiol* 2006; 54(2): 229-239.
- Hwang SW, Kim MJ. Association of Non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome over 65 years elderly. *J Korean Geriatr Soc* 2004; 8(2): 82-88. (Korean)
- Moon KW, Leem JK, Bae SS, Lee KM, Kim SH, Chae HB, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol* 2004; 10(3): 197-206. (Korean)
- Park KS, Jang BK, Kwon KM, Chung WJ, Cho KB, et al. Antioxidant status in nonalcoholic steatohepatitis. *Korean J Hepatol* 2005; 11(2): 135-143. (Korean)
- Chalasan N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8): 1497-1502.
- Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24(2): 200-208.
- Bieri JG, Tolliver TJ, Catignani GL. Simultaneous determination of α -tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(10): 2143-2149.
- Inoue S, Zimmet P, Caterson I, Chen C, Ikeda Y, Khalid DA, et al. The Asia-pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Health Communication Australia Pty Limited: 2000. [cited 2007 Aug 16]; Available from: URL:http://www.diabetes.com.au/pdf/obesity_report.pdf.
- Song JH, Kim EK, Shin C, Kim SS, Kim JK, Jung MH, et al. Meatbolic syndrome and its alternative definition for prevalent diabetes mellitus in Korean population: The Ansan study. *Korean J Lipidol* 2003; 13(1): 9-12. (Korean)
- Earl S, Wayne H, William H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-359.
- Lombardi B. Considerations on the pathogenesis of fatty liver. *Lab Invest* 1966; 15(1): 1-20.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752-1761.
- Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 2006; 70(11): 1437-1442.
- Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ilhan N, Ataseven H, Ozercan H. Levels of serum vitamin A, alpha-tocopherol and malondialdehyde in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Relationship with histopathologic severity. *Int J Clin Pract* 2005; 59(3): 318-323.
- Chae HB, Kim MS, Park SM, Sung RH, Youn SJ. Nonalcoholic fatty liver disease : A spectrum of clinical and sonographical severity. *Chungbuk Med J* 2000; 10(1): 43-51. (Korean)
- Ohm SH, Yoo BC, Kim SJ, Lee CU, Pai KT, Kim SC, et al. A cross-sectional study on the risk factors related to fatty liver. *J Prev Med Public Health* 1993; 26(2): 179-191. (Korean)
- Ahn JE, Ham JO, Hwang KY, Kim JJ, Lee BK, Nam TS, et al. A cross-sectional study on prevalence rate and contributing factors of fatty liver diagnosed by ultrasonography. *J Prev Med Public Health* 1991; 24(2): 195-210. (Korean)